



TITLE:

Ghrelin O-acyltransferase knockout mice show resistance to obesity when fed high-sucrose diet(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kouno, Tetsuya

CITATION:

Kouno, Tetsuya. Ghrelin O-acyltransferase knockout mice show resistance to obesity when fed high-sucrose diet. 京都大学, 2016, 博士(人間健康科学)

ISSUE DATE:

2016-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13064>

RIGHT:

許諾条件により本文は2017-02-01に公開; Disclaimer: this is not the definitive version of record of this article. This manuscript has been accepted for publication in Journal of Endocrinology, but the version presented here has not yet been copy-edited, formatted or proofed. Consequently, Bioscientifica accepts no responsibility for any errors or omissions it may contain. The definitive version is now available at 10.1530/JOE-15-0330 in 2017.

京都大学	博士（人間健康科学）	氏 名	河 野 哲 也
論文題目	Ghrelin <i>O</i> -acyltransferase knockout mice show resistance to obesity when fed high-sucrose diet. （グレリン <i>O</i> -アシル基転移酵素ノックアウトマウスは高スクロース飼料給餌条件下において抗肥満性を示す）		
（論文内容の要旨）			
<p>肥満は糖尿病や高血圧などの生活習慣病の発症リスクを高め、ときには脳や心血管障害のイベントの危険因子になり得ることから、肥満を予防・治療することは重要な課題である。肥満は食事由来の摂取エネルギー量が消費エネルギー量を上回る状態が維持することで形成され、そのエネルギー摂取行動には食事嗜好性が大きな影響を与える。エネルギー調節に関わるペプチドホルモンであるグレリンは、胃で産生され、ghrelin <i>O</i>-acyl transferase (GOAT) により 3 番目のセリン残基がオクタノイル化されることでアシル化グレリン (Acylated-ghrelin, AG)となり growth hormone secretagogue receptor type 1a (GHSR1a)と結合し生理活性を示す。ヒトや齧歯類において AG 投与による摂食亢進作用が報告されている一方で、生理的な濃度での AG の機能は十分に理解されていない。本研究では非アシル化グレリン(Unacylated-ghrelin, UAG)を有し AG のみ消失する GOAT knockout (KO)マウスの表現型を解析することで、AG が食事嗜好性や肥満・糖代謝へ与える影響を検討した。</p> <p>まず、AG・UAG が甘味嗜好性へ与える影響を検証するため、5%スクロース溶液を用いた飲水試験を実施した。C57BL/6 マウスに AG または UAG を腹腔内投与し 2 時間飲水量を測定した結果、AG 投与群でのみスクロース摂取量が上昇した。また WT マウスと GOAT KO マウスにスクロース溶液を 6 日間与えたところ、WT マウスと比較して GOAT KO マウスにおいてスクロース溶液の摂取量が有意に減少した。次に、AG の肥満病態形成へ与える影響を検討するため、WT マウスと GOAT KO マウスに高スクロース飼料を給餌し 12 週間体重と摂餌量を測定した。結果、WT マウスと比較して GOAT KO マウスは摂食量・体重・腸間膜脂肪重量いずれにおいても有意な低下を示した。また、GOAT の基質である中鎖脂肪酸を脂肪の主成分とする高脂肪・高スクロース飼料を与えることで WT マウスにおける血中 AG レベルが上昇し、同時に WT マウスと GOAT KO マウスにおける摂餌量・体重の差がより顕著になった。一方でスクロースをほとんど含まない高脂肪食の給餌条件下では WT マウスと GOAT KO マウスの間に摂餌量・体重に差が見られなかったことから、高スクロース飼料による肥満形成に内因性の AG が関与していることが示唆された。加えて、高スクロース飼料給餌条件下において WT マウスと比較して GOAT KO マウスの酸素消費量が増加しており、GOAT KO マウスの体重低下にエネルギー消費亢進も寄与している可能性が示唆された。最後に、GOAT KO マウスの糖代謝改善作用の有無を検証した。高スクロース飼料負荷 13 週時点において経口糖負荷試験を実施した結果、GOAT KO マウスにおいて血糖値とインスリン値の改善を認めた。また、14 週時点においてインスリン負荷試験を実施した結果、GOAT</p>			

<p>KO マウスにおいてインスリン投与後の血糖値が WT マウスと比較して有意に低下した。これらの結果より、GOAT KO マウスは高スクロース飼料によって惹起される肥満や糖代謝悪化に対して抵抗性を示すことが分かった。</p> <p>以上、本研究は AG がスクロース摂取やスクロース誘導性の肥満・インスリン抵抗性の形成過程において重要な役割を果たすことを明らかにした。これらの研究はグレリンの生理機能を理解し肥満治療法を開発する上で重要な知見である。</p>
<p>(論文審査の結果)</p> <p>肥満は、糖尿病や高脂血症、高血圧などの様々な合併症を引き起こすリスク因子であることから、肥満を予防・治療することは重要な課題である。胃で産生されるペプチドホルモンであるグレリンはグレリン <i>O</i>-アシル基転移酵素 (GOAT) によってアシル化を受けることで活性化体であるアシル化グレリン (AG) となり、外因性の AG は摂食亢進作用を示すことが報告されている。しかし、生理的な範囲内で AG が摂食や体重に与える影響についてはこれまで明確な結論が出ていなかった。本研究では、肥満やインスリン抵抗性の発症における AG の生理機能の解明を目的とし、AG の生成を担う酵素である GOAT 遺伝子欠損 (KO) マウスを用いてスクロースに対する嗜好性や肥満・インスリン抵抗性の病態解析が行われた。</p> <p>申請者は野生型 (WT) マウスと比較して GOAT KO マウスにおいてスクロースの摂取量が低下することを見出した。また、GOAT KO マウスは高脂肪食により肥満が惹起される一方で、スクロース誘導性の肥満に対しては抵抗性を示すことを明らかにした。この抗肥満作用には摂食量の低下とエネルギー消費亢進の両方が寄与していることを証明した。さらには抗肥満作用に加え、GOAT KO マウスにおける糖代謝機能の改善を実証した。</p> <p>以上の研究は、肥満・糖尿病発症における AG の機能解明に貢献する重要な知見であり、新たな肥満治療法の研究・開発に寄与することが期待される。</p> <p>したがって、本論文は博士（人間健康科学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は平成 28 年 10 月 11 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。</p>